

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

 **XP3COV2/FLU/RSV-10**

Návod k použití

Pro použití se systémy GeneXpert Dx nebo GeneXpert Infinity

 **CE**

Ochranné známky, patenty a prohlášení o autorských právech

Cepheid[®], Cepheid logo, GeneXpert[®], a Xpert[®] jsou ochranné známky společnosti Cepheid., registrované v USA a dalších zemích. Všechny ostatní ochranné známky jsou majetkem příslušných vlastníků.

NÁKUPEM TOHOTO VÝROBKU PŘEJÍMÁ KUPUJÍCÍ NEPŘEVODITELNÉ PRÁVO
K POUŽITÍ VÝROBKU V SOULADU S TÍMTO MANUÁLEM. ŽÁDNÁ DALŠÍ PRÁVA
NA KUPUJÍCÍHO NEPŘECHÁZÍ, A TO ANI PRÁVO NA PŘEPRODEJ VÝROBKU

© 2021 Cepheid.

Popis změn naleznete v kapitole 24 Historie revizí.

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

1 Oficiální název

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

2 Běžný nebo používaný název

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

3 Zamýšlené použití

Test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus je multiplexový real-time RT-PCR test určený pro simultánní, kvalitativní detekci a diferenciaci RNA SARS-CoV-2, chřipky A, chřipky B, a/nebo respiračního syncytiálního viru (RSV) ve vzorcích nazofaryngeálního, nosního a výtěru a/nebo nosního výplachu/aspirátu odebraných od jednotlivců podezřelých z respirační virové infekce. Klinické příznaky a symptomy respirační virové infekce způsobené SARS-CoV-2, influenza, a RSV mohou být podobné.

Pozitivní výsledky svědčí o přítomnosti identifikovaného viru, ale nevylučují bakteriální infekci nebo koinfekci s jinými patogeny, které nebyly testem zjištěny.

Negativní výsledky nevylučují infekci virem SARS-CoV-2, virem chřipky A, virem chřipky B a/nebo RSV a neměly by sloužit jako jediný podklad pro léčbu nebo jiná rozhodnutí o léčbě pacienta. Negativní výsledky je třeba kombinovat s klinickými pozorováními, anamnézou pacienta a/nebo epidemiologickými informacemi.

4 Shrnutí a vysvětlení

Dne 31. prosince 2019 bylo Světové zdravotnické organizaci (WHO) původně nahlášeno ohnisko respiračního onemocnění neznámé etiologie ve městě Wuhan v čínské provincii Hubei.¹ Čínské úřady identifikovaly nový koronavirus (2019-nCoV), který se od té doby rozšířil po celém světě, což vyústilo v pandemii koronavirového onemocnění 2019 (COVID-19). COVID-19 je spojen s různými klinickými následky, včetně asymptomatické infekce, mírné infekce horních cest dýchacích, závažného onemocnění dolních cest dýchacích včetně zápalu plic a respiračního selhání a v některých případech i úmrtí. Mezinárodní výbor pro taxonomii virů (ICTV) tento virus přejmenoval na SARS-CoV-2.²

Chřipka je nakažlivá virová infekce dýchacích cest. K přenosu chřipky dochází především aerosolovými kapénkami (tj. kašláním nebo kýcháním) a vrchol přenosu obvykle nastává v zimních měsících. Mezi příznaky běžně patří horečka, zimnice, bolest hlavy, malátnost, kašel a ucpané dutiny. Mohou se také objevit gastrointestinální příznaky (tj. nevolnost, zvracení nebo průjem), především u dětí, ale jsou méně časté. Příznaky se obvykle objeví do dvou dnů od kontaktu s infikovanou osobou. Jako komplikace způsobená chřipkovou infekcí se může vyvinout zápal plic, který způsobuje zvýšenou nemocnost a úmrtnost u dětí, starších osob a imunokompromitované populace.^{3,4}

Virus chřipky je rozdělen na typ A, B a C. První dva typy jsou nejčastějšími lidskými infekcemi. Chřipka A je nejčastěji se vyskytující chřipkový virus mezi lidmi a způsobuje sezónní chřipku a potenciální pandemii. Chřipka A může infikovat i zvířata jako jsou ptáci, prasata a koně. Infekce způsobená virem chřipky B je omezena pouze na člověka a méně často způsobují pandemii.⁵ Virus chřipky A se dále dělí na podtypy. Základem jsou dva povrchové proteiny: Hemaglutinin (H) a neuramidáza (N). Sezónní chřipka je obvykle způsobena chřipkou A, podtypy H1, H2, H3, N1 a N2.

Respirační syncytiální virus (RSV), člen čeledi *Pneumoviridae* (dříve *Paramyxoviridae*), který se skládá z následujících částí dvou kmenů (podskupiny A a B), je také původcem nakažlivého onemocnění, které postihuje především kojence, starší osoby a osoby se sníženou imunitou (např. pacienty s chronickým plicním onemocněním nebo pacienty léčené pro stavy, které snižují sílu jejich imunitního systému).⁶ Virus může způsobovat jak infekce horních cest dýchacích, např. nachlazení, tak infekce dolních cest dýchacích projevující se bronchiolitidou a zápal plic.⁶ Do dvou let věku se většina dětí již RSV nakazila, a protože se vyvíjí pouze slabá imunita, mohou se děti i dospělí nakazit znovu.⁶ RSV zůstává celosvětově nejčastěj-

ší příčinou hospitalizací kojenců.⁷ Příznaky se objevují čtyři až šest dní po infekci a obvykle jsou samovolně omezené, u kojenců trvají přibližně jeden až dva týdny. U dospělých trvá infekce přibližně 5 dní a projevuje se příznaky odpovídajícími nachlazení, jako je rýma, únava, bolest hlavy a horečka. Sezóna RSV obvykle kopíruje sezónu chřipky, protože počet infekcí začíná narůstat na podzim a trvá do začátku jara.^{5,6}

Viry SARS-CoV-2, chřipky a RSV mohou způsobovat infekce, které se projevují velmi podobnými příznaky, takže jejich klinické rozlišení je velmi obtížné.⁸ Programy aktivního dohledu ve spojení s preventivními opatřeními proti infekcím jsou důležitými prvky prevence přenosu SARS-CoV-2, chřipky a RSV. Použití testů poskytujících rychlé výsledky k identifikaci pacientů infikovaných těmito viry může být důležitým faktorem pro účinnou kontrolu, správnou volbu léčby a prevenci rozsáhlých epidemií.

5 Princip metody

Test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus je automatizovaný *in vitro* diagnostický test pro souběžnou kvalitativní detekci a diferenciaci RNA SARS-CoV-2, chřipky A, chřipky B, a RSV. Test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus se provádí na přístrojových systémech GeneXpert (Dx a Infinity systémy). Primery a sondy v testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus jsou navrženy tak, aby amplifikovaly a detekovaly jedinečné sekvence v následujících oblastech: nukleokapsidové (N) a obálkové (E) a RNA-dependentní RNA polymerázové (RdRP) geny SARS-CoV-2 virového genomu, matrix chřipky A (M), základní polymerázy chřipky A (PB2), acidického proteinu chřipky A (PA), matrix chřipky B (M), nestrukturální protein chřipky B (NS), a nukleosid RSV A a RSV B.

Přístrojové systémy GeneXpert automatizují a integrují přípravu vzorků, extrakci a amplifikaci nukleových kyselin a detekci cílových sekvencí v jednoduchých nebo komplexních vzorcích pomocí PCR v reálném čase. Systémy se skládají z přístroje, počítače a předinstalovaného softwaru pro provádění testů a prohlížení výsledků. Systémy vyžadují použití jednorázových kazet na jedno použití, které obsahují činidla RT-PCR a jsou místem procesu RT-PCR. Protože jsou kazety samostatné, je zkřížená kontaminace mezi vzorky minimalizována. Úplný popis systémů naleznete v návodech pro použití GeneXpert Dx nebo GeneXpert Infinity.

Test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus zahrnuje činidla pro detekci virové RNA SARS-CoV-2, Flu A, Flu B a RSV ve vzorcích nazofaryngeálních či nosních výtěrů, nosních výplachů nebo aspirátů. V kazetě využívané přístrojem GeneXpert jsou také zahrnuty kontroly zpracování vzorků (SPC) a kontrola sond (PCC). SPC je přítomna pro kontrolu přiměřeného zpracování vzorku a monitorování přítomnosti potenciálního inhibitoru (nebo inhibitorů) v RT-PCR reakci. SPC také zajišťuje, že reakční podmínky RT-PCR (teplota a čas) jsou vhodné pro amplifikační reakci a že činidla RT-PCR jsou funkční. PCC ověřuje rehydrataci činidla, plnění zkumavky PCR a potvrzuje, že všechny reakční složky jsou přítomny v náplni, dále monitoruje integrity sondy a stability barviv.

Odebraný vzorek nazofaryngeálního stěru, předního nosního stěru nebo výplachu nosu/aspirátu se vloží do transportní zkumavky obsahující 3 ml virového transportního média, 3 ml fyziologického roztoku nebo 2 ml eNAT™. Vzorek se krátce promíchá rychlým pětinasobným převrácením zkumavky. Pomocí dodané přenosové pipety se vzorek přenesení do odběrové komory kazety Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Kazeta GeneXpert se vloží do platformy GeneXpert Instrument System, která provádí automatizované zpracování vzorku (tzv. hands-off) RT-PCR v reálném čase pro detekci virové RNA.

6 Reagencie a přístroje

6.1 Poskytovaný materiál

Souprava Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus obsahuje dostatečné množství činidel pro zpracování 10 vzorků nebo vzorků pro kontrolu kvality. Sada obsahuje následující:

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus kazety s integrovanými reakčními zkumavkami	10
<ul style="list-style-type: none"> • Kulička 1, Kulička 2, a Kulička 3 (lyofilizováno) • Lyzační činidlo • Vazebné činidlo • Eluční činidlo • Promývací činidlo 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 od každé na kazetu • 1.0 ml na kazetu • 1.0 ml na kazetu • 3.0 ml na kazetu • 0.4 ml na kazetu
Jednorázové přenosové pipety	10-12 na kit
Leták	1 na kit
<ul style="list-style-type: none"> • Pokyny k vyhledání (a importu) ADF a dokumentace jsou na adrese www.cepheid.com. 	
Stručný návod	2 na kit
(Pouze při použití se systémy GeneXpert Xpress)	

Poznámka Bezpečnostní listy (SDS) jsou dostupné na www.cepheid.com nebo www.cepheidinternational.com pod záložkou **SUPPORT**

Poznámka Hovězí sérový albumin (BSA) v kuličkách v tomto produktu byl vyroben výhradně z hovězí plazmy pocházející ze Spojených států. Zvířatům nebyla podávána žádná bílkovina přežvýkavců ani jiná živočišná bílkovina; zvířata prošla zkouškami před porážkou a po ní. Během zpracování nedošlo k míchání materiálu s jinými živočišnými materiály

7 Skladování kitu a manipulace s ním

- Kazety Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus skladujte při 2–28 °C.
- Neotevírejte víko kazety, dokud nejste připraveni provést testování
- Nepoužívejte mokrou nebo vyteklou kazetu.

8 Potřebný materiál, který není součástí dodávky

- Nylonový flokovaný tampón (Copan P/N 502CS01, 503CS01) nebo jeho ekvivalent
- Virové transportní médium, 3 ml (Copan P/N 330C) nebo jeho ekvivalent
- 0,85% (w/v) fyziologický roztok, 3 ml
- Sada pro odběr vzorků virů (Cepheid P/N SWAB/B-100, SWAB/F-100) nebo její ekvivalent
- GeneXpert Dx nebo GeneXpert Infinity systémy (katalogové číslo se mění dle konfigurace): přístroj GeneXpert, počítač, čtečka čárových kódů, manuál přístroje.
- U systému GeneXpert Dx: GeneXpert Dx software verze 4.7b nebo vyšší
- U systémů GeneXpert Infinity-80 a Infinity-48: Xpertise software verze 6.4b nebo vyšší

9 Další materiál, který není součástí dodávky a lze jej přio objednat

Externí kontroly ve formě inaktivovaného(ých) viru(ů) jsou dostupné ve společnosti ZeptoMetrix (Buffalo, NY).

- Externí pozitivní kontrola: Katalogové číslo NATFRC-6C (NATtrol Flu/RSV/SARS-CoV-2)
- Externí negativní kontrola: Katalogové číslo NATCV9-6C (Coxsackievirus A9)

eNAT Molecular Collection and Preservation Medium od společnosti Copan Italy S.p.A. (Brescia, IT):

- eNAT Molecular Collection and Preservation Medium, Copan, Katalogové číslo 6U073S01
- eNAT Molecular Collection and Preservation Medium, Copan, Katalogové číslo 6U074S01

10 Varování a bezpečnostní opatření

10.1 Obecné

- Pro diagnostické použití *in vitro*.
- Pozitivní výsledky svědčí o přítomnosti chřipky A, chřipky B, RSV, nebo SARS-CoV-2 RNA.
- Výkonnostní charakteristiky tohoto testu byly stanoveny pouze u vzorků nazofaryngeálních výtěrů a výtěrů z přední části nosu. Výkonnost tohoto testu u jiných typů vzorků nebo vzorků nebyla hodnocena.
- Zacházejte se všemi biologickými vzorky, včetně použitých kazet, jako by byly schopné přenášet infekční agens. Protože je často nemožné vědět, které by mohly být infekční, mělo by se všemi biologickými vzorky zacházet pomocí standardních opatření. Pokyny pro nakládání se vzorky jsou k dispozici od amerických středisek pro kontrolu a prevenci nemocí⁹ a Ústavu pro klinické a laboratorní standardy.¹⁰
- Dodržujte bezpečnostní postupy stanovené vaší institucí pro práci s chemikáliemi a nakládání s biologickými vzorky
- Biologické vzorky, pipety a použité kazety by měly být považovány za schopné přenášet infekční agens vyžadující standardní bezpečnostní opatření. Pro správnou likvidaci použitých kazet a nepoužitých činidel dodržujte postupy pro ekologický odpad vaší instituce. Tyto materiály mohou vykazovat vlastnosti nebezpečného chemického odpadu vyžadujícího zvláštní likvidaci. Pokud předpisy dané země nebo regionu neposkytují jasné pokyny pro správnou likvidaci, měly by být biologické vzorky a použité kazety likvidovány podle pokynů WHO [Světové zdravotnické organizace] pro nakládání se zdravotnickým odpadem a jeho likvidaci.

10.2 Vzorky

- Během přepravy vzorků udržujte správné podmínky skladování, aby byla zajištěna integrita vzorku (viz kapitola 12, Odběr vzorků, jejich přeprava a skladování). Stabilita vzorku za jiných přepravních podmínek, než jsou doporučené, nebyla hodnocena.

10.3 Test/Činidla

- Neotevírejte víčko kazety Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus, s výjimkou pipetování vzorku.
- Nepoužívejte kazetu, která po vyjmutí z obalu spadla.
- S kazetou netřeste. Třepání nebo upuštění kazety po jejím otevření může vést k nesprávným či neplatným výsledkům.
- Nedávejte štítek (ID) vzorku na víko kazety ani na štítek s čárovým kódem.
- Nepoužívejte kazetu s poškozeným čárovým kódem.
- Nepoužívejte kazetu s poškozenou reakční zkumavkou.
- Nepoužívejte reagentie po uplynutí jejich expirace.
- Každá kazeta Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus pro jedno použití se používá ke zpracování jednoho testu. Zpracované kazety znovu nepoužívejte.
- Každá jednorázová pipeta se používá k pipetování jednoho vzorku. Nepoužívejte jednorázové pipety opakovaně.
- Nepoužívejte kazetu, pokud je mokrá, nebo pokud je těsnění víčka poškozené.
- Používejte čisté laboratorní pláště a rukavice. Mezi manipulací s jednotlivými vzorky si vyměňte rukavice.
- V případě úniku vzorků nebo kontrol použijte rukavice a únik absorbujte papírovými ručníky. Poté kontaminovanou oblast důkladně očistěte 10% čerstvě připraveným domácím chlorovým bělidlém. Nechte působit minimálně dvě minuty. Před použitím 70% denaturovaného ethanolu k odstranění zbytků bělidla se ujistěte, že je pracovní plocha suchá. Před pokračováním práce nechte povrch zcela oschnout. Případně se při kontaminaci nebo úniku řiďte standardními postupy vaší instituce. Pro dekontaminaci zařízení postupujte podle doporučení výrobce.

11 Chemická nebezpečí^{11, 12}

- **Signální slovo: Warning (Varování)**
- **Údaje o nebezpečnosti UN GHS**
 - Zdraví škodlivý při požití
 - Může být škodlivý při styku s kůží
 - Způsobuje podráždění očí
- **Pokyny pro bezpečné zacházení UN GHS**
 - **Prevence**
 - Po manipulaci se důkladně omyjte
 - **Reakce**
 - Pokud se necítíte dobře, volejte TOXIKOLOGICKÉ INFORMAČNÍ STŘEDISKO nebo lékaře.
 - Pokud dojde k podráždění kůže: Vyhledejte lékařskou pomoc/ošetření.
 - **PŘI ZASAŽENÍ OČÍ:** Několik minut opatrně vypláchněte vodou. Vyjměte kontaktní čočky, jsou-li k dispozici a je to snadné. Pokračujte ve vyplachování
 - Pokud podráždění očí přetrvává: Vyhledejte lékařskou pomoc/ošetření.

12 Odběr vzorků, jejich přeprava a skladování

Správný odběr vzorků, skladování a přeprava jsou rozhodující pro provedení tohoto testu. Nesprávný odběr vzorků, nesprávné zacházení se vzorky a/nebo jejich chybný transport mohou vést k chybným výsledkům. Pro pracovní postup pro odběr daného výtěru čtěte kapitoly: 12.1 Pracovní postup pro odběr nazofaryngeálního výtěru, 12.2 Pracovní postup pro odběr nosního výtěru, 12.3 Pracovní postup pro odběr nosního výplachu/aspirátu. Vzorky nazofaryngeálních výtěrů, nosních výtěrů, a vzorků nosních výplachů/aspirátů lze uchovávat v transportním médiu pro viry, fyziologickém roztoku nebo v eNAT při pokojové teplotě (15–30 °C) po dobu až 48 hodin, dokud se neprovede testování na přístrojových systémech GeneXpert. Případně lze vzorky nasofaryngeálního výtěru, předního nosního výtěru a nosního výplachu/aspirátu uchovávat v chladu (2–8 °C) až sedm dní ve virovém transportním médiu nebo fyziologickém roztoku a až šest dní v eNAT, dokud se neprovede testování na přístrojových systémech GeneXpert.

Vzorky nasofaryngeálního výtěru, předního nosního výtěru a nosního výplachu/aspirátu odebrané do fyziologického roztoku a eNAT by se neměly zmrazovat.

Viz Pokyny WHO k biologické bezpečnosti laboratoří související s koronavirovou nemocí 2019 (COVID-19).

[https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

12.1 Postup odběru nazofaryngeálního výtěru

1. Vložte tampon do kterékoli nosní dírky a vsuňte jej do zadní části nosohltanu (viz obrázek 1).



Obrázek 1. Odběr vzorku z nosohltanu

2. Několikrát důkladně otočte tamponem proti nosohltanu.
3. Vyjměte z nosu a vložte tampon do virové transportní zkumavky (3 ml), 3 ml fyziologického roztoku, nebo do 2 ml eNAT.
4. Zlomte tampón na vyznačené přerušovací čáře a pevně uzavřete zkumavku pro odběr vzorku.

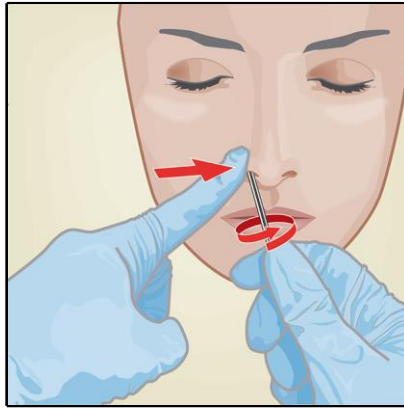
12.2 Postup odběru nosního výtěru

1. Vložte výtěrový tampon 1 až 1,5 cm do nosní dírky. Otáčejte tamponem směrem dovnitř nozdry po dobu 3 sekund při vyvíjení tlaku prstem na vnější stranu nosní dírky (viz obrázek 2).



Obrázek 2. Provedení nosního výtěru v první nosní dírci

2. Stejný postup provedte ve druhé nosní dírci pomocí stejného tamponu opět s tlakem na vnější stranu druhé nosní dírky (viz obrázek 3). Aby nedošlo ke kontaminaci vzorku, nedotýkejte se špičkou tamponu ničeho jiného než vnitřku nosní dírky.



Obrázek 3. Provedení nosního výtěru v druhé nosní dírce

3. Vyjměte z nosu a vložte tampon do virové transportní zkumavky (3 ml), 3 ml fyziologického roztoku, nebo do 2 ml eNAT. Zlomte tampón na vyznačené přerušovací čáře a pevně uzavřete zkumavku pro odběr vzorku.

12.3 Postup provedení nosního výplachu/aspirátu

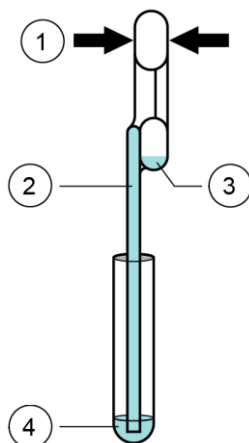
Pomocí přenosové pipety přeneste 600 µl neředěného vzorku (výplach/aspirace nosu) do zkumavky obsahující 3 ml virového transportního média nebo 3 ml fyziologického roztoku nebo 2ml eNAT a zkumavku uzavřete.

13 Pracovní postup

13.1 Příprava kazety

Důležité: Zahajte test do 30 minut od napipetování vzorku do kazety

1. Vyjměte kazetu z obalu.
2. Zkontrolujte, zda je transportní zkumavka vzorku uzavřená.
3. Vzorek 5× promíchejte rychlým převrácením transportní zkumavky pro vzorek. Otevřete víčko transportní zkumavky na vzorky.
4. Otevřete víčko kazety.
5. Vyjměte přenosovou pipetu z obalu.
6. Stiskněte horní část baňky transportní pipety, **dokud nebude zcela plochá**, a vložte špičku pipety do transportní zkumavky na vzorek (viz obrázek 4).



Číslo	Popis
1	Zde stiskněte
2	Pipeta
3	Přepadová nádržka pipety
4	Vzorek

Obrázek 4. Přenosová pipeta

7. Držte pipetu pod hladinou kapaliny a před vyjmutím ze zkumavky pomalu uvolněte horní baňku pipety, abyste ji naplnili vzorkem. Nevadí, když se kapalina dostane do přeřadové nádržky (viz obrázek 4). Zkontrolujte, zda pipeta neobsahuje bublinky.
8. Chcete-li přenést vzorek do kazety, stiskněte znovu úplně horní část baňky transportní pipety, aby se obsah pipety (300 µl) vyprázdnil do velkého otvoru (komora na vzorek) v kazetě znázorněné na obrázku 5. V přeřadové nádržce může zůstat trochu kapaliny. Použitou pipetu zlikvidujte.



**Komora na vzorek
(Velký otvor)**

Obrázek 5. Kazeta Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus (pohled shora)

Poznámka Dávejte pozor, abyste vydali celý objem kapaliny do vzorkové komory. Pokud je do zásobníku přidán nedostatečný objem vzorku, hrozí falešně negativní výsledky

9. Zavřete víčko kazety

13.2 Externí kontroly

Externí kontroly popsané v oddíle 9 jsou dostupné, ale nejsou součástí kitu. Mohou být použity v souladu s místními, státními a federálními akreditačními organizacemi.

Chcete-li provést kontrolu pomocí testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus, proveďte následující kroky:

1. Kontrolu promíchejte 5× rychlým převrácením zkumavky s externí kontrolou. Otevřete víčko zkumavky externí kontroly.
2. Otevřete víčko kazety.
3. Pomocí čisté transportní pipety napípetujte externí kontrolu (300 ul) do velkého otvoru (komora na vzorky) v kazetě znázorněné na obrázku 5.
4. Zavřete víčko kazety.

13.3 Spuštění testu

Poznámka Před spuštěním testu se ujistěte, že systém obsahuje moduly se softwarem GeneXpert Dx verze 4.7b nebo vyšším nebo Infinity Xpertise se softwarem 6.4b nebo vyšším a že ADF soubor Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus Assay Definition File (ADF) je do softwaru importován.

V této části jsou uvedeny výchozí kroky pro provoz systému přístrojů GeneXpert. Podrobné pokyny naleznete v provozní příručce systému *GeneXpert Dx* nebo v příručce *GeneXpert Infinity*, v závislosti na používaném modelu.

Poznámka Kroky, které provedete, se mohou lišit, pokud správce systému změnil výchozí pracovní postup systému.

1. Zapněte systém GeneXpert

- **GeneXpert Dx:**

Pokud používáte přístroj GeneXpert Dx, nejprve zapněte přístroj a poté počítač. Přihlaste se do operačního systému Windows. Software GeneXpert se může spustit automaticky nebo může vyžadovat dvojité kliknutí na ikonu zástupce GeneXpert Dx na ploše Windows®.

nebo

- **GeneXpert Infinity:**

Pokud používáte nástroj GeneXpert Infinity, zapněte jej otočením hlavního vypínače ve směru hodinových ručiček do polohy **ON**. Na ploše Windows spusťte software poklepáním na ikonku zástupce Xpertise Software.

2. Přihlaste se k softwaru systému. Zobrazí se přihlašovací obrazovka. Zadejte své uživatelské jméno a heslo.
3. V okně systému GeneXpert klikněte na **Create Test** (GeneXpert Dx) nebo **Orders** a poté **Order Test** (Infinity).
4. Naskenujte nebo zadejte ID pacienta (volitelné). Pokud zadáváte ID pacienta, ujistěte se, že je ID pacienta zadáno správně. ID pacienta je zobrazeno na levé straně okna **View results** a je spojeno s výsledkem testu.
5. Naskenujte nebo zadejte ID vzorku. Pokud zadáváte ID vzorku, ujistěte se, že ID vzorku je zadáno správně. ID vzorku je zobrazeno na levé straně okna **View results** a je spojeno s výsledkem testu.
6. Naskenujte čárový kód na kazetě Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Na základě informací z čárového kódu software automaticky vyplní pole do následujících polí: Reagent Lot ID, Cartridge SN, Expiration Date a Selected Assay.

Poznámka Pokud se čárový kód na kazetě Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus nenaskenuje, opakujte test s novou kazetou.

7. Pokud není aktivováno automatické odesílání, (**AutoSubmit**) klepněte na Start Test (GeneXpert Dx) nebo **Submit** (Infinity). V zobrazeném dialogovém okně zadejte v případě potřeby své heslo.

U přístroje GeneXpert Dx:

- a. Vyhledejte modul s blikajícím zeleným světlem, otevřete dvířka přístrojového modulu a vložte kazetu.
- b. Zavřete dveře. Test se spustí a zelené světlo přestane blikat. Po dokončení testu zhasne světlo a dveře se odemknou. Vyměňte kazetu.
- c. Použité kazety zlikvidujte v příslušných nádobách na odpady podle standardních postupů vaší instituce.

nebo

U přístroje GeneXpert Infinity

- a. Po kliknutí na tlačítko **Submit** budete vyzváni k umístění kazety na dopravní pás. Po vložení kazety pokračujte klepnutím na **OK**. Kazeta bude automaticky načtena, test bude spuštěn a použitá kazeta bude umístěna na odpadní polici k likvidaci.
- b. Když jsou načteny všechny vzorky, klikněte na ikonu **End Order Test**.

Poznámka Během testu nevyvínejte ani neodpojujte přístroje. Vypnutí nebo odpojení přístroje nebo počítače GeneXpert zastaví test.

14 Zobrazování a tisk výsledků

Podrobné pokyny k zobrazení a tisku výsledků naleznete v příručce *GeneXpert Dx System Operator Manual* nebo *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

15 Kontrola kvality

15.1 Interní kontroly

Každá kazeta obsahuje kontrolu zpracování vzorků (SPC) a kontrolu sond (PCC).

Kontrola zpracování vzorků (SPC) – Zajistí, aby byl vzorek zpracován správně. SPC ověří, že zpracování vzorků je adekvátní. Tato kontrola navíc detekuje inhibici testu PCR v reálném čase spojenou se vzorkem, zajišťuje, že reakční podmínky PCR (teplota a čas) jsou vhodné pro amplifikační reakci a že čidla PCR jsou funkční. SPC by měl být pozitivní v negativním vzorku a může být negativní nebo pozitivní v pozitivním vzorku. SPC projde, pokud splňuje validovaná akceptační kritéria.

Kontrola sond (PCC) – Před zahájením reakce PCR měří systém GeneXpert fluorescenční signál ze sond, aby sledoval rehydrataci kuliček, plnění reakční zkumavky, integritu sondy a stabilitu barviva. PCC projde, pokud splňuje validovaná akceptační kritéria.

15.2 Externí kontroly

Externí kontroly mohou být použity v souladu s místními, státními a federálními akreditačními organizacemi.

16 Interpretace výsledků

Výsledky jsou automaticky interpretovány systémem GeneXpert a jsou jasně zobrazeny v okně **View Results**. Test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus poskytuje výsledky testů na základě detekce příslušných genových cílů podle algoritmů.

Formát prezentovaných výsledků testu se může lišit v závislosti na volbě uživatele, který zvolí spuštění testu Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus, Xpress SARS-CoV-2_Flu plus nebo Xpress SARS-CoV-2 plus.

Tabulka 1 ukazuje možné výsledky, pokud je vybrán režim testu Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus.

Tabulka 1. Možné výsledky testu Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus a jejich interpretace

Výsledek	Interpretace
SARS-CoV-2 POZITIVNÍ	<p>Jsou detekovány cílové RNA pro SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signál SARS-CoV-2 má Ct v platném rozsahu a koncový bod nad minimálním nastavením. • SPC: NA (nelze aplikovat); SPC je ignorováno, protože došlo k amplifikaci cíle SARS-CoV-2 • Kontrola sondy: PASS; všechny výsledky kontroly sondy prošly.
CHŘÍPKA A POZITIVNÍ	<p>Signál cílové RNA pro chřipku A je detekován</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signál Flu A pro cíl RNA Flu A1 nebo cíl RNA Flu A2 nebo signály pro oba cíle RNA mají Ct v platném rozsahu a koncový bod nad minimálním nastavením. • SPC: NA (nelze aplikovat): SPC je ignorováno, protože došlo k amplifikaci cíle Flu-A • Kontrola sondy: PASS; všechny výsledky kontroly sondy prošly.
Flu B POZITIVNÍ	<p>Signál cílové RNA pro chřipku B je detekován</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signál Flu B má Ct v platném rozsahu a koncový bod nad minimálním nastavením. • SPC: NA (nelze aplikovat): SPC je ignorováno, protože došlo k amplifikaci cíle Flu B • Kontrola sondy: PASS; všechny výsledky kontroly sondy prošly.
RSV POZITIVNÍ	<p>Signál cílové RNA pro RSV je detekován</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signál RSV má Ct v platném rozsahu a koncový bod nad minimálním nastavením. • SPC: NA (nelze aplikovat): SPC je ignorováno, protože došlo k amplifikaci cíle RSV • Kontrola sondy: PASS; všechny výsledky kontroly sondy prošly.
SARS-CoV-2 NEGATIVNÍ; Flu A NEGATIVNÍ; Flu B NEGATIVNÍ; RSV NEGATIVNÍ	<p>Cílová RNA SARS-CoV-2 nebyla detekována; cílová RNA Flu A nebyla detekována; cílová RNA Flu B nebyla detekována; cílová RNA RSV nebyla detekována</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cílové RNA SARS-CoV-2, Flu A, Flu B a RSV nejsou detekovány • SPC-prošla, SPC má Ct v platném rozsahu a koncový bod nad minimálním nastavením • Kontrola sondy: PASS; všechny výsledky kontroly sondy prošly.
INVALIDNÍ	<p>SPC nespĺňuje akceptační kritéria a všechny cíle nejsou detekovány. Zopakujte test podle postupu opakovaného testu (kapitola 17.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: FAIL; signály SPC a SARS-CoV-2, Flu A, Flu B a RSV nemají Ct v platném rozsahu a koncový bod je pod minimálním nastavením • Kontrola sondy: PASS; všechny výsledky kontroly sondy prošly

Výsledek	Interpretace
ERROR	<p>Přítomnost nebo nepřítomnost RNA pro SARS-CoV-2, chřipky A, chřipky B a RSV nelze určit. Opakujte test podle postupu opakovaného testu (viz kapitola 17.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: NO RESULT (žádný výsledek) • Flu A: NO RESULT (žádný výsledek) • Flu B: NO RESULT (žádný výsledek) • RSV: NO RESULT (žádný výsledek) • SPC: NO RESULT (žádný výsledek) • Kontrola sondy: FAIL¹; selhaly všechny nebo jeden z výsledků kontroly sondy <p>¹Pokud kontrola sondy projde, je chyba způsobena překročením limitu maximálního tlaku nad přijatelný rozsah, nepřidáním žádného vzorku nebo poruchou součástí systému.</p>
NO RESULT/ Žádný výsledek	<p>Přítomnost nebo nepřítomnost RNA pro SARS-CoV-2, Flu A, Flu B a RSV nelze určit. Opakujte test podle postupu opakovaného testu (kapitola 17.2). Výsledek NO RESULT znamená, že nebyl shromážděn dostatek údajů. Operátor například zastavil probíhající test.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: NO RESULT (žádný výsledek) • Flu A: NO RESULT (žádný výsledek) • Flu B: NO RESULT (žádný výsledek) • RSV: NO RESULT (žádný výsledek) • SPC: NO RESULT (žádný výsledek) • Kontrola sondy: NA (nelze aplikovat)

Pokud je SPC negativní a výsledky pro některý z cílů jsou pozitivní, považují se výsledky pro všechny cíle za platné.

Pokud je pozitivní pouze jeden virový cíl, ale existuje podezření na koinfekci s více cíli, měl by být vzorek znovu otestován jiným schváleným nebo autorizovaným testem FDA, pokud by koinfekce změnila klinický postup.

Tabulka 2 ukazuje možné výsledky po výběru testu Xpress SARS-CoV-2_Flu plus.

Tabulka 2. Možné výsledky testu Xpress SARS-CoV-2_Flu plus a jejich interpretace

Výsledek	Interpretace
SARS-CoV-2 POZITIVNÍ	<p>Cílová RNA pro SARS-CoV-2 je detekována</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signál SARS-CoV-2 Ct v rámci validního rozsahu a koncový bod nad hodnotou minimálního nastavení • SPC: NA (nelze aplikovat); SPC je ignorováno, protože došlo k amplifikaci cíle SARS-CoV-2 • Kontrola sondy: PASS; všechny výsledky kontroly sondy prošly
Flu A POZITIVNÍ	<p>Cílová RNA Flu A je detekována.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cílový signál RNA pro chřipku A1 i pro chřipku A2 a pro obě RNA má Ct v rámci validního rozsahu a koncový bod je nad hodnotou minimálního nastavení • SPC: NA; SPC je ignorováno, protože došlo k amplifikaci cíle Flu A • Kontrola sondy: PASS; všechny výsledky kontroly sondy prošly
Flu B POZITIVNÍ	<p>Cílová RNA Flu B je detekována</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signál Flu B má Ct v rozmezí validního rozsahu a koncový bod nad hodnotou minimálního nastavení • SPC: NA; SPC je ignorováno, protože došlo k amplifikaci cíle Flu B. • Kontrola sondy: PASS; všechny výsledky kontroly sondy prošly
SARS-CoV-2 NEGATIVNÍ Flu A NEGATIVNÍ; Flu B NEGATIVNÍ	<p>Nebyla detekována cílová RNA pro SARS-CoV-2; nebyla detekována cílová RNA pro Flu A; nebyla detekována cílová RNA pro Flu B.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cílová RNA pro SARS-CoV-2, Flu A, a Flu B nebyla detekována • SPC: PASS; SPC má Ct v rozsahu validního rozsahu a koncový bod nad hodnotou minimálního nastavení • Kontrola sondy: PASS; všechny výsledky kontroly sondy prošly
INVALIDNÍ	<p>SPC nespĺňuje kritéria přijatelnosti a všechny cíle nejsou detekovány. Opakujte test podle postupu pro opakovaný test (viz kapitola 17.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: FAIL; signály SPC a SARS-CoV-2, Flu A a Flu B nemají Ct v rozmezí validního rozsahu a koncový bod je pod hodnotou minimálního nastavení. • Kontrola sondy: PASS; všechny výsledky kontroly sondy prošly
ERROR	<p>Přítomnost nebo nepřítomnost RNA pro SARS-CoV-2, Flu A a Flu B nejsou detekovány. Opakujte test podle postupu pro opakování testu (kapitola 17.2).</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: NO RESULT (žádný výsledek) • Flu A: NO RESULT (žádný výsledek) • Flu B: NO RESULT (žádný výsledek) • SPC: NO RESULT (žádný výsledek) • Kontrola sondy: FAIL¹; selhaly všechny nebo jeden z výsledků kontroly sondy <p>¹ Pokud kontrola sondy projde, je chyba způsobena překročením limitu maximálního tlaku nad přijatelný rozsah, nepřidáním žádného vzorku nebo poruchou součástí systému</p>

Výsledek	Interpretace
NO RESULT/ Žádný výsledek	<p>Přítomnost nebo nepřítomnost RNA pro SARS-CoV-2, Flu A a Flu B nelze určit. Opakujte test podle postupu pro opakování testu (viz kapitola 17.2). Žádný výsledek (NO RESULT) indikuje, že nebyl nashromážděn dostatečný počet dat pro měření. Např. operátor zastavit test během procesu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: NO RESULT (žádný výsledek) • Flu A: NO RESULT (žádný výsledek) • Flu B: NO RESULT (žádný výsledek) • SPC: NO RESULT (žádný výsledek) • Kontrola sondy: NA
Pokud je SPC negativní a výsledky pro některý z cílů jsou pozitivní, považují se výsledky pro všechny cíle za platné.	

Pokud je pozitivní pouze jeden virový cíl, ale existuje podezření na koinfekci s více cíli, měl by být vzorek znovu otestován jiným schváleným nebo autorizovaným testem FDA, pokud by koinfekce změnila klinický postup.

Tabulka 3 ukazuje možné výsledky po zvolení testu Xpress SARS-CoV-2 plus

Tabulka 3. Možné výsledky testu Xpress SARS-CoV-2 plus a jejich interpretace

Výsledek	Interpretace
SARS-CoV-2 POZITIVNÍ	<p>Cílová RNA pro SARS-CoV-2 byla detekována</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signál pro SARS-CoV-2 má Ct v rozmezí validního rozsahu a koncový bod nad hodnotou minimálního nastavení • SPC: NA (nelze aplikovat); SPC je ignorováno, protože došlo k amplifikaci cíle SARS-CoV-2 • Kontrola sondy: PASS; všechny výsledky kontroly sondy prošly
SARS-CoV-2 NEGATIVNÍ	<p>Cílová RNA pro SARS-CoV-2 nebyla detekována</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cílová RNA pro SARS-CoV-2 nebyla detekována • SPC: PASS; SPC má Ct v platném rozsahu a koncový bod nad minimálním nastavením • Kontrola sondy: PASS; všechny výsledky kontroly sondy prošly
INVALIDNÍ	<p>SPC nesplňuje kritéria přijatelnosti, SARS-CoV-2 není detekován. Opakujte test podle postupu pro opakování testu (viz Kapitola 17.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: FAIL; Signály SPC a SARS-CoV-2 nemají Ct v rozmezí validního rozsahu a koncový bod je pod hodnotou minimálního nastavení • Kontrola sondy: PASS; všechny výsledky kontroly sondy prošly
ERROR	<p>Přítomnost nebo nepřítomnost RNA pro SARS-CoV-2 RNA nelze určit. Opakujte test podle postupu pro opakování testu (viz kapitola 17.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: NO RESULT (žádný výsledek) • Kontrola sondy: FAIL¹; selhaly všechny nebo jeden z výsledků kontroly sondy <p>¹ Pokud kontrola sondy projde, je chyba způsobena překročením limitu maximálního tlaku nad přijatelný rozsah, nepřidáním žádného vzorku nebo poruchou součástí systému</p>
NO RESULT/ Žádný výsledek	<p>Přítomnost nebo nepřítomnost RNA pro SARS-CoV-2 RNA nelze určit. Opakujte test podle postupu pro opakování testu (viz Kapitola 17.2). Žádný výsledek (NO RESULT) indikuje, že nebyl nashromážděn dostatečný počet dat pro měření. Např. operátor zastavit test během procesu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: NO RESULT (žádný výsledek) • SPC: NO RESULT (žádný výsledek) • Kontrola sondy: NA

Test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus lze spustit pro detekci SARS-CoV-2, chřipky a RSV výběrem možnosti Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus v nabídce Select Test (Výběr testu); pouze SARS-CoV-2 a chřipky výběrem možnosti Xpress SARS-CoV-2_Flu plus; nebo pouze SARS-CoV-2 výběrem možnosti Xpress SARS-CoV-2 plus. Režim testu Xpress SARS-CoV-2 plus zahrnuje funkci Early Assay Termination (EAT), která poskytne dřívější čas pro výsledek u vzorků s vysokým titrem, pokud signál z cíle SARS-CoV-2 dosáhne předem stanovené prahové hodnoty před dokončením celých 45 cyklů PCR. Pokud jsou titry SARS-CoV-2 dostatečně vysoké na to, aby se spustila funkce EAT, nemusí být vidět amplifikační křivka SPC a její výsledky nemusí být hlášeny.

17 Opakování testu

17.1 Důvody k opakování testu

Pokud dojde k některému z níže uvedených výsledků testu, opakujte test jednou podle pokynů v části 17.2:

- Výsledek **INVALID** znamená, že SPC kontrola selhala. Vzorek nebyl správně zpracován, byla inhibována PCR nebo vzorek nebyl správně odebrán
- Výsledek **ERROR** může být způsoben např. selháním kontroly sond, selháním komponent systému nebo překročením maximálního limitu tlaku.
- Výsledek **NO RESULT** naznačuje, že bylo shromážděno málo údajů. Například pokud test integrity kazety selhal, operátor zastavil probíhající test nebo došlo k výpadku napájení

Pokud externí kontrola nefunguje podle očekávání, opakujte test externí kontroly a/nebo požádejte o pomoc společnost Cepheid.

17.2 Postup opakování testu

Chcete-li znovu testovat neurčitý výsledek (**INVALID**, **NO RESULT**, nebo **ERROR**), použijte novou kazetu.

Použijte zbytek vzorku z původní zkumavky s transportním médiem nebo novou zkumavku s externí kontrolou.

1. Nasadte si čisté rukavice, použijte novou kazetu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus cartridge novou transportní pipetu.
2. Zkontrolujte, zda je transportní zkumavka na vzorky nebo zkumavka s externí kontrolou uzavřená.
3. Vzorek promíchejte 5 x rychlým převrácením zkumavky s transportním médiem vzorku nebo zkumavky s externí kontrolou. Otevřete uzávěr na transportní zkumavce na vzorek nebo zkumavce s externí kontrolou.
4. Otevřete víčko kazety.
5. Pomocí čisté transportní pipety (součást dodávky) přeneste vzorek (jeden odběr) do komory pro vzorky s velkým otvorem v kazetě.
6. Zavřete víčko kazety.

18 Omezení

- Výkonnost testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus byla stanovena pouze ve vzorcích nazofaryngeálních a nosních výtěrů a nosních výplachů/aspirátů. Použití testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus na jiné vzorky nebylo posouzeno a výkonnostní charakteristiky nejsou známy.
- Vzorky z výplachu nosu/aspirátu jsou považovány za přijatelné typy vzorků pro použití s testem Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus, ale výkon s těmito typy vzorků nebyl stanoven.
- Klinická výkonnost nebyla stanovena u všech cirkulujících variant, ale předpokládá se, že odráží převládající varianty v oběhu v době a místě klinického hodnocení. Výkonnost v době testování se může lišit v závislosti na cirkulujících variantách, včetně nově se objevujících kmenů SARS-CoV-2 a jejich prevalence, která se v průběhu času mění.
- Účinnost tohoto testu nebyla hodnocena u populace očkované proti COVID-19.
- Jako u každého molekulárního testu, mutace v cílových oblastech testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus mohou ovlivnit vazbu primeru a/nebo sondy, což má za následek selhání detekce přítomnosti viru nebo méně předvídatelnou detekci viru.
- Tento test nemůže vyloučit choroby způsobené jinými bakteriálními nebo virovými patogeny.
- Účinnost tohoto testu byla ověřena pouze pomocí postupů uvedených v této příbalové informaci. Úpravy těchto postupů mohou změnit výsledky testu.
- Chybné výsledky testu mohou nastat při nesprávném odběru vzorků, nedodržení doporučeného odběru vzorků a manipulačních a skladovacích postupů; technické chyby; nebo záměny vzorků. Pečlivé dodržování pokynů v této příloze je nezbytné, aby se zabránilo chybným výsledkům.
- Falešně negativní výsledky se mohou objevit, pokud je virus přítomen na úrovních pod analytickým limitem detekce.
- Negativní výsledky nevylučují infekci SARS-CoV-2, chřipku nebo RSV a neměly by být používány jako jediný základ pro léčbu nebo jiné rozhodnutí o řízení pacienta
- Výsledky testu Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV plus by měly korelovat s klinickou anamnézou, epidemiologickými údaji a dalšími údaji, které jsou dostupné lékaři hodnotícího pacienta.
- Virová nukleová kyselina může přetrvávat in vivo nezávisle na životaschopnosti viru. Detekce cílového analytu neznamená, že odpovídající viry jsou infekční nebo jsou původci klinických příznaků.
- Test byl hodnocen pouze pro lidské vzorky.
- Tento test je kvalitativní a neposkytuje kvantitativní hodnotu přítomného detekovaného organismu.
- Tento test nebyl hodnocen u pacientů bez příznaků infekce dýchacích cest.
- Tento test nebyl hodnocen pro monitorování léčby infekce.
- Tento test nebyl hodnocen pro screening krve nebo krevních produktů na přítomnost SARS-CoV-2, chřipky nebo RSV.
- Účinek interferujících látek byl hodnocen pouze u látek uvedených na štítku. Interference s látkami jinými než jsou popsány, mohou vést k chybným výsledkům.
- Výsledky analytických studií s nepřírozenými koinfikovanými vzorky ukázaly možnost kompetitivní interference chřipky B nebo RSV A při nízkých koncentracích (~3X LoD), pokud je koncentrace chřipky A >1,7e5 kopií RNA/ml, resp. 1,7e6 kopií RNA/ml.
- Zkřížená reaktivita s organismy dýchacích cest, které nejsou popsány v tomto dokumentu, může vést k chybným výsledkům
- Nedávné vystavení pacienta přípravku FluMist® nebo jiným živým oslabeným vakcínám proti chřipce může způsobit nepřesné pozitivní výsledky.
- Zicam v koncentraci 15 % (w/v) může interferovat s detekcí nízkých hladin chřipky B a RSV A.
- Vzorky nasofaryngu, předního nosního stěru a nosního výplachu/aspirátu odebrané do fyziologického roztoku a eNAT by se neměly zmrazovat.
- Protože test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus nerozlišuje mezi cíli genu N2, RdRP a E, přítomnost jiných koronavirů v linii B, rod Betacoronavirus, včetně SARS-CoV může způsobit falešně pozitivní výsledek. Žádný z těchto koronavirů, je známo, že v současné době cirkuluje v lidské populaci.
- Účelem tohoto testu není rozlišovat podskupiny RSV, podtypy chřipky A nebo linie chřipky B. Pokud je třeba rozlišit konkrétní subtypy a kmeny RSV nebo chřipky, je nutné provést další testy po konzultaci se státními nebo místními zdravotnickými útvary.
- Účinnost nebyla stanovena s jinými médii obsahujícími guanidin-thiokyanát (GTC) než eNAT.

19 Výkonnostní charakteristiky

19.1 Klinické hodnocení

Výkonnost testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus byla hodnocena pomocí archivovaných klinických vzorků nazofaryngeálního (NP) a nosního (NS) výtěru ve virovém transportním médiu nebo univerzálním transportním médiu. Archivované vzorky byly vybírány postupně podle data a dříve známého výsledku analýzy. Celkem 279 stěrů z NP a 239 vzorků z NS bylo testováno pomocí Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus vedle sebe s testem SARS-CoV-2 RT-PCR s označením CE a testem Xpert Xpress Flu/RSV náhodným a zaslepeným způsobem.

Pozitivní procentuální shoda (PPA), negativní procentuální shoda (NPA) a neurčitá míra byly stanoveny porovnáním výsledků testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus s výsledky testu SARS-CoV-2 s označením CE RT-PCR pro cíl SARS-CoV-2 a molekulárního testu chřipky/RSV schváleného FDA pro cíle chřipky A, chřipky B a RSV.

U vzorků stěrů z NP prokázal Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus PPA a NPA 100,0 %, resp. 100,0 % pro SARS-CoV-2; 100,0 %, resp. 100,0 % pro Flu A; 100,0 %, resp. 100,0 % pro Flu B; 100,0 %, resp. 100,0 % pro RSV (tabulka 4). Míra neurčení pro test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus byla 1,4 % (4/279).

Tabulka 4. Výsledky výkonu testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus při použití vzorků výtěrů z NP

Cíl	Počet vzorků	TP	FP	TN	FN	PPA (95% CI)	NPA (95% CI)
SARS-CoV-2	279	66	0	213	0	100,0% (94,5% - 100,0%)	100,0% (98,2% - 100,0%)
Flu A	264	51	0	213	0	100,0% (93,0% - 100,0%)	100,0% (98,2% - 100,0%)
Flu B	264	46	0	218	0	100,0% (92,3% - 100,0%)	100,0% (98,3% - 100,0%)
RSV	264	47	0	217	0	100,0% (92,4% - 100,0%)	100,0% (98,3% - 100,0%)

TP: Správně pozitivní; FP: Falešně pozitivní; TN: Správně negativní; FN: Falešně negativní; CI: Interval spolehlivosti

U vzorků NS prokázal Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus PPA a NPA 100,0% a 100,0% pro SARS-CoV-2; 100,0% a 99,5% pro chřipku A; 100,0% a 100,0% pro chřipku B; 100,0% a 100,0% pro RSV (Tabulka 5). Míra neurčitosti testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus byla 2,1 % (5/240).

Tabulka 5. Výsledky výkonu testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus při použití vzorků výtěrů z NS

Cíl	Počet vzorků	TP	FP	TN	FN	PPA (95% CI)	NPA (95% CI)
SARS-CoV-2	239	47	0	192	0	100,0% (92,4% - 100,0%)	100,0% (98,0% - 100,0%)
Flu A	239	48	1	191	0	100,0% (92,6% - 100,0%)	99,5% (97,1% - 99,9%)
Flu B	239	48	0	191	0	100,0% (92,6% - 100,0%)	100,0% (98,0% - 100,0%)
RSV	239	47	0	192	0	100,0% (92,4% - 100,0%)	100,0% (98,0% - 100,0%)

TP: Správně pozitivní; FP: Falešně pozitivní; TN: Správně negativní; FN: Falešně negativní; CI: Interval spolehlivosti

19.2 Analytická citlivost (Mez detekce)

Analytická citlivost testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus byla hodnocena s dvěma šaržemi činidla a limitními ředěními sedmi respiračních virů (NATrol SARS-CoV-2, Flu A H1, Flu A H3, Flu B rodokmen Victoria, Flu B rodokmen Yamagata, RSV A a RSV B) do sdružených negativních klinických matic NP výtěrů podle pokynů uvedených v dokumentu EP17-A2 Institutu pro klinické a laboratorní standardy (CLSI). Odhadované hodnoty LoD stanovené regresní analýzou Probit byly ověřeny pomocí dvou šarží reagentů Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Ověřené hodnoty LoD pro testované viry jsou shrnuty v Tabulce 6.

Tabulka 6. Mez detekce Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

Virus/Kmen	Koncentrace LoD
SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020)	138 kopií/ml
Influenza A/Idaho/07/2018	0,007 TCID ₅₀ /ml
Influenza A/Hong Kong/45/2019	0,44 FFU/ml
Influenza B/Washington/2/2019	12,9 CEID ₅₀ /ml
Influenza B/Wisconsin/10/2016	2,4 TCID ₅₀ /ml
RSV A/2/Australia/61	0,33 TCID ₅₀ /ml
RSV B/9320/MA/77	0,37 TCID ₅₀ /ml

19.3 Analytická Reaktivita (Inkluzivita)

30. června 2021 byla hodnocena inkluzivita testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus pomocí *in silico* analýzy ampliconů testu ve vztahu k 1 566 123 sekvencím SARS-CoV-2 dostupných v databázi genů GISAID pro tři cíle, E, N2 a RdRP.

Pro analýzu cíle E bylo 1626 sekvencí vyloučeno z důvodu nejednoznačných nukleotidů, čímž se celkový počet sekvencí snížil na 1 564 497. Z 1 564 497 GISAID sekvencí se 1 555 036 (99,4%) sekvencí přesně shodovalo s cílovým ampliconem E SARS-CoV-2, který byl vytvořen v testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Jediná nukleotidová neshoda byla pozorována u 9 406 sekvencí a dvě neshody byly pozorovány u 55 sekvencí. Z 55 sekvencí se dvěma nebo více neshodami obsahovalo 16 sekvencí 2 neshody v oblasti přímého primeru a tři sekvence obsahovaly 2 neshody v oblasti sondy. Tyto dvojité neshody by mohly mít vliv na vazbu sondy nebo reverzního primeru.

Pro analýzu cíle N2 bylo 2 046 sekvencí vyloučeno kvůli nejednoznačným nukleotidům, čímž se celkový počet sekvencí použitých při hodnocení snížil na 1 564 077. Z 1 564 077 GISAID sekvencí se 1 511 700 (96,65%) přesně shodovalo s cílovým ampliconem N2 SARS-CoV-2 vytvořeným v testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. U 50 466 sekvencí byly pozorovány jednonukleotidové neshody a tři neshody byly pozorovány u 1 911 sekvencí. U 31 sekvencí se třemi variantními pozicemi má pět sekvencí dva z neshodných nukleotidů v oblasti sondy a dvě sekvence mají dva z neshodných nukleotidů v oblasti reverzního primeru. Tyto dvojité neshody by mohly mít vliv na vazbu sondy nebo reverzního primeru. U žádné z ostatních neshod se nepředpokládá, že by měly negativní vliv na výkonnost testu.

RdRP se amplifikuje pomocí semi-nested sady primerů a sond; pro analýzu *in silico* se použije pouze vnitřní amplicon. Pro analýzu cíle RdRP bylo vyloučeno 3 616 sekvencí z důvodu nejednoznačných nukleotidů, čímž se celkový počet snížil na 1 565 149 sekvencí. Z 1 565 149 sekvencí GISAID se 1 550 310 (99,05 %) přesně shodovalo s cílovým ampliconem RdRP SARS-CoV-2 vytvořeným v testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Jediná nukleotidová neshoda byla pozorována u 14 791 sekvencí a dvě a více neshod byly pozorovány u 48 sekvencí. U dvou sekvencí bylo zjištěno 5 neshod, tři se nacházely v oblasti sondy a dvě v oblasti reverzního primeru a u 19 sekvencí byly zjištěny dvě nukleotidové neshody v oblasti přímého primeru nebo sondy. Tyto neshody by mohly mít vliv na vazbu sondy nebo reverzního primeru. U žádné z ostatních neshod se nepředpokládá, že by měly negativní vliv na výkonnost testu.

Kromě *in silico* analýzy primerů a sond SARS-CoV-2 z hlediska inkluzivity byla inkluzivita testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus hodnocena pomocí testování na několika kmenech SARS-CoV-2, chřipky A H1N1 (sezónní před rokem 2009) a chřipky A H1N1 (pandemická 2009), chřipky A H3N2 (sezónní), ptačí chřipky A (H5N1, H5N2, H6N2, H7N2, H7N3, H2N2, H7N9 a H9N2), chřipky B (reprezentující kmeny z linií Victoria i Yamagata) a respiračního syncytiálního viru podskupin A a B (RSV A a RSV B) na úrovních blízkých analytické LoD. V této studii bylo pomocí testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus testováno celkem 84 kmenů zahrnujících 5 kmenů viru SARS-CoV-2, 4 *in vitro* transkripty

RNA SARS-CoV-2 reprezentující variantní kmeny, 69 chřipkových virů (48 chřipkových virů A a 21 chřipkových virů B) a 6 kmenů RSV (4 RSV A a 2 RSV B). Pro každý kmen byly testovány tři repliky. Všechny kmeny SARS-CoV-2, chřipky a RSV byly testovány pozitivně ve všech třech opakováních. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7. Analytická reaktivita (inkluzivita) testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

Virus	Kmen	Testovaný titr	SARS-CoV-2	Flu A	Flu B	RSV	
SARS-CoV-2	NATrol SARS-CoV-2 USA-WA1/2020	412 kopií/ml	POS	NEG	NEG	NEG	
	SARS-CoV-2/Hong Kong/VM20001061/2020	0,5 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG	NEG	
	SARS-CoV-2/Italy-INMI1	4 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG	NEG	
	SARS-CoV-2/South_Africa/KRISP-K005325/2020	0,2 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG	NEG	
	SARS-CoV-2/England/204820464/2020	0,5 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG	NEG	
	SARS-CoV-2 RNA USAWA2/2020(C09) ^a	100 kopií/ml	POS	NEG	NEG	NEG	
	SARS-CoV-2RNA/England/205041766/2020(C14) ^a	100 kopií/ml	POS	NEG	NEG	NEG	
	SARS-CoV-2 RNA /England/MILK-9E05B3/2020 (C15) ^a	200 kopií/ml	POS	NEG	NEG	NEG	
	SARS-CoV-2 RNA /Japan (Brazil)/IC-0564/2021 (C17) ^a	100 kopií/ml	POS	NEG	NEG	NEG	
	A/swine/Iowa/15/30	30 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG	
Influenza A H1N1 (pre-2009)	A/WS/33	5,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG	
	A/PR/8/34	20 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG	
	A/Mal/302/54	0,156 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG	
	A/Denver/1/57	10 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG	
	A/New Jersey/8/76	5,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG	
	A/New Caledonia/20/1999	0,10 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG	
	A/New York/55/2004	30 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG	
	A/Solomon Island/3/2006	0,0159 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG	
	A/Taiwan/42/06	0,0159 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG	
	A/Brisbane/59/2007	0,060 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG	
	A/Swine/NY/02/2009	20 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG	
	A/Colorado/14/2012	0,13 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG	
	Influenza A H1N1 (pdm2009)	A/Michigan/45/2015	100 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
		A/Iowa/53/2015	100 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
		A/Michigan/272/2017	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG

Virus	Kmen	Testovaný titr	SARS-CoV-2	Flu A	Flu B	RSV
Influenza A H3N2 (Sezónní)	A/Idaho/07/2018	0,0159 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Wisconsin/505/2018	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Hawaii/66/2019	100 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Indiana/02/2020	NA ^b	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Aichi/2/68	2,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Hong Kong/8/68	2,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Port Chalmers/1/73	100 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Hawaii/15/2001	100 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Wisconsin/67/05 ^c	0,22 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Brisbane/10/2007	0,025 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Minnesota/11/2010	30 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Indiana/08/2011	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Texas/50/2012	0,050 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Alaska/232/2015	20 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Singapore/ INFIMH-16-0019/2016	20 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Texas/71/2017	1,0 FFU/ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Kansas/14/2017	1,0 FFU/ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Wisconsin/04/2018	1,0 FFU/ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Arizona/45/2018	2,0 FFU/ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Hong Kong/45/2019	2,0 FFU/ml	NEG	POS	NEG	NEG
A/Mallard/NY/6750/78 (H2N2)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG	
Ptačí chřipka A ^d	A/duck/Hunan/ 795/2002 (H5N1)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Vietnam/1194/ 2004 (H5N1)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Anhui/01/ 2005 (H5N1)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Japanese white eye/Hong Kong/1038/2006 (H5N1)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/mallard/WI/34/75 (H5N2)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/chicken/CA431/00 (H6N2)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/duck/LTC-10-82743 (H7N2)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/chicken/New Jersey/15086/3 (H7N3)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	0,612 ng/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Shanghai/1/ 2013 (H7N9)	NA ^e	NEG	POS	NEG	NEG

Virus	Kmen	Testovaný titr	SARS-CoV-2	Flu A	Flu B	RSV
Influenza B	A/chicken/Korea/38349-p96323/1996 (H9N2)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	B/Lee/40	1,0 PFU/ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Allen/45	0,25 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/GL/1739/54	0,50 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Maryland/1/59	1,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Taiwan/2/62	1,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Hong Kong/5/72	1,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Panama/45/90	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Malaysia/2506/04	0,025 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Florida/02/06	0,025 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
Influenza B Rodokmen Victoria	B/Brisbane/60/2008	0,05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Maryland/15/2016	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Colorado/6/2017	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Hawaii/01/2018	8,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Missouri/12/2018(NA D197E)	10 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Washington/02/2019	60 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Florida/07/2004	0,50 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Florida/04/06	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Wisconsin/01/2010	0,50 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Wisconsin/10/2016	20 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
Influenza B Rodokmen Yamagata	B/Indiana/17/2017	10 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Oklahoma/10/2018	10 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	RSV-A/NY	0,386 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POS
	RSV-A/WI-629.8.2/2007	0,50 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POS
	RSV-A/WI/629-11-1_2008	0,50 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POS
	RSV-A, Kmen: 4/2015 Izolát #1	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POS
RSV A	RSV-B/WV14617/85	0,10 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POS
	RSV-B-CH93(18)-18-01	0,10 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POS
RSV B						

^a *in vitro* RNA transkripty

^b Titr A/Indiana/02/2020 virus byl bez titru a pro testování byl zředěn 100 000krát v simulované matrici pozadí

^c Jeden ze tří epikrátů vykázal ERROR. Běh byl úspěšně opakován, aby se získali tři platné replikáty.

^d Pro viry ptačí chřipky A byla kvůli předpisům o biologické bezpečnosti použita purifikovaná virová RNA v simulované matrici pozadí.

^e Inaktivovaná ptačí chřipka A (H7N9) bez cirového titru byla rozpuštěna v 100 000 násobku v simulovaném pozadí a testována dle biobezpečnostních pravidel.

19.4 Analytická specifická (Exkluzivita)

Byla provedena analýza *in silico* pro možné zkřížené reakce se všemi organismy uvedenými v Tabulce 8 individuálním mapováním SARS-CoV-2 primerů a sond v testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus na sekvenci stažené z databáze GISAID. E primery a sondy nejsou specifické pro SARS-CoV-2 a detekují lidský a netopýří SARS-koronavirus. Na základě analýzy *in silico* se neočekává žádná potenciální nechtěná zkřížená reaktivita s jinými organismy uvedenými v Tabulce 8.

Tabulka 8. Mikroorganismy analyzované *in silico* analýzou pro cíl SARS-CoV-2

Mikroorganismy se stejné genetické rodiny	Organismy s vysokou prioritou
Lidský koronavirus 229E	Adenovirus (např. C1 Ad. 71)
Lidský koronavirus OC43	Lidský metapneumovirus (hMPV)
Lidský koronavirus HKU1	Parainfluenza viry 1-4
Lidský koronavirus NL63	Influenza A
SARS-koronavirus	Influenza B
MERS-koronavirus	Influenza C
Netopýří koronavirus	Enterovirus (e.g. EV68)
	Respirační syncytiální virus
	Rhinovirus
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Legionella pneumophila</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Streptococcus pyogenes</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)
	<i>Parechovirus</i>
	<i>Candida albicans</i>
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	<i>Legionella non-pneumophila</i>
	<i>Bacillus anthracis</i> (Anthrax)
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Neisseria elongata</i> and <i>N. meningitidis</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>Streptococcus salivarius</i>
	<i>Leptospira</i>
	<i>Chlamydia psittaci</i>
	<i>Coxiella burnetii</i> (Q-Fever)

Mikroorganismy ze stejné genetické rodiny	Organismy s vysokou prioritou
	<i>Staphylococcus aureus</i>

Kromě *in silico* analýzy primerů a sond SARS-CoV-2 z hlediska zkřížené reaktivity byla analytická specifita testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus hodnocena pomocí testování panelu 48 mikroorganismů, který zahrnoval 4 lidské koronaviry, 1 koronavirus MERS a 43 běžných respiračních patogenů nebo těch, které se mohou vyskytovat v nosohltanu. Panel byl testován v různých skupinách mikroorganismů; pokud by skupina poskytla pozitivní výsledek, pak by byl každý člen skupiny testován samostatně. Z každého souboru byly testovány tři replikáty. Vzorek byl považován za negativní, pokud byly všechny tři replikáty negativní. Bakteriální a kvasinkové kmeny byly testovány v koncentracích $\geq 1 \times 10^6$ CFU/ml s výjimkou *Chlamydia pneumoniae*, která byla testována v koncentraci $1,2 \times 10^6$ IFU/ml, a *Lactobacillus reuteri*, který byl testován v koncentraci 5×10^7 kopií/ml genomové DNA. Viry byly testovány v koncentracích $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml. Analytická specifita byla 100 %. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 9.

Tabulka 9. Testované respirační mikroorganismy a lidský koronavirus, koncentrace a výsledky testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

Kmen	Testovaná koncentrace	SARS-CoV-2	Flu A	Flu B	RSV
Negativní kontrola	NA	NEG	NEG	NEG	NEG
Pozitivní kontrola	NA	POS	POS	POS	POS
Lidský koronavirus NL63	1,17e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
MERS-koronavirus	1,17e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Lidský koronavirus 229E	1,21e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Lidský koronavirus OC43	1,02e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Lidský koronavirus HKU1	1,23e6 kopií/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Adenovirus Typ 1	4,07e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Adenovirus Typ 7	1,14e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Cytomegalovirus	1,0e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Echovirus	1,14e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Enterovirus	2,80e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Epstein Barr Virus	5,60e6 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
HSV	1,97e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Lidský metapneumovirus	4,07e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Lidská parainfluenza Typ 1	1,0e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Lidská parainfluenza Typ 2	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Lidská parainfluenza Typ 3	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Lidská parainfluenza Typ 4	1,19e6 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Spalničky	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Virus příušnic	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Rhinovirus Typ 1A	1,0e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,30e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Bordetella pertussis</i>	6,40e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG

Kmen	Testovaná Koncentrace	SARS-CoV-2	Flu A	Flu B	RSV
<i>Burkholderia cepacia</i>	1,90e8 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Candida albicans</i>	6,30e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Candida parapsilosis</i>	1,45e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Citrobacter freundii</i>	1,73e8 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Corynebacterium sp.</i>	1,27e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Enterococcus faecalis</i>	5,87e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Escherichia coli</i>	1,55e8 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Hemophilus influenzae</i>	6,62e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Lactobacillus reuteri</i>	5,0e7 kopii/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Legionella spp.</i>	1,42e8 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2,46e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,7e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria meningitidis</i>	4,2e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria mucosa</i>	1,0e8 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Propionibacterium acnes</i>	8,25e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,05e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2,66e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus aureus</i>	5,87e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2,47e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,75e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2,26e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pyogenes</i>	9,0e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus salivarius</i>	4,19e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus sanguinis</i>	8,67e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,20e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Mycobacterium tuberculosis (avirulentni)</i>	1,20e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG

19.5 Mikrobiální interference

Mikrobiální interference testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus způsobená přítomností bakteriálních nebo virových kmenů, které se mohou vyskytovat ve vzorcích z horních cest dýchacích u lidí, byla hodnocena testováním panelu 10 komenzálních mikroorganismů, který se skládal ze 7 virových kmenů a 3 bakteriálních kmenů. Navržené vzorky se skládaly z virů SARS-CoV-2, chřipky A, chřipky B, RSV A nebo RSV B nasazených při 3násobku meze detekce (LoD) do simulované matrice nazofaryngeálního výtěru (NPS)/nosního tamponu (NS) v přítomnosti adenoviru typu 1C, lidského koronaviru OC43, Rhinovirus typu 1A, Human metapneumovirus, Human parainfluenza typů 1, 2 a 3 (každý v koncentraci 1x10⁵ jednotek/ml), *Hemophilus influenzae* (v koncentraci 1x10⁶ CFU/ml), *Staphylococcus aureus* nebo *Staphylococcus epidermidis* (každý v koncentraci 1x10⁷ CFU/ml).

Replikáty 8 pozitivních vzorků byly testovány pro každý cílový virus (SARS-CoV-2, chřipka A, chřipka B, RSV A nebo RSV B) a každou potenciální kombinaci mikrobiálních interferenčních kmenů. Pro každý cílový virus bylo všech 8 z 8 replikátů vzorků správně identifikováno pomocí testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Nebyla zaznamenána žádná interference komenzálních virových nebo bakteriálních kmenů.

19.6 Kompetitivní interference

Kompetitivní interference testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus způsobené koinfekcemi byly hodnoceny testováním jednotlivých kmenů SARS-CoV-2, Flu A, Flu B nebo RSV kmenů při 3X LoD v přítomnosti různých cílových kmenů o vyšší koncentraci v simulované matrici pozadí. Koncentrace při 3X LoD byla 414 kopií/ml pro SARS-CoV-2 (inaktivovaný USA-WA1/2020); 0,021 TCID₅₀/ml pro Flu A/Idaho/072018; 38,7 CEID₅₀/ml pro Flu B/Washington/2/2019; 0,99 TCID₅₀/ml pro RSV A/2/Australia/61), a 1,11 TCID₅₀/ml pro RSV B/9320/MA/77. Kompetitivní kmeny byly hodnoceny v 104 titračních jednotkách (kopie/ml, TCID₅₀/ml, CEID₅₀/ml nebo PFU/ml). Odpovídající koncentrace RNA (kopie/ml) pro kmeny chřipky a RSV byla stanovena pomocí kapkové digitální PCR (ddPCR). Pro každý cílový kmen a každou kombinaci kompetitivních kmenů byly testovány 3 replikáty. Virus ve vysoké koncentraci nevykazuje žádné kompetitivní inhibiční účinky, pokud 3 ze 3 replikátů pro cílový kmen vykazují pozitivní výsledky. Níže je uveden souhrn výsledků:

Tabulka 10. Shrnutí studie konkurenční interference s chřipkou A ve vysoké koncentraci

Testované viry při 3X LoD	Interferující Virus	Správné výsledky (n/3)			
		při 1,7e8 RNA kopiích/ml	při 1,7e7 RNA kopiích/ml	při 1,7e6 RNA kopiích/ml	při 1,7e5 RNA kopiích/ml
Flu B	Flu A	0/3	0/3	2/3	3/3
RSV A		0/3	0/3	3/3	Netestováno
RSV B		3/3	Netestováno	Netestováno	Netestováno
SARS-CoV-2		3/3	Netestováno	Netestováno	Netestováno

Tabulka 11. Shrnutí studie konkurenční interference s chřipkou B ve vysoké koncentraci

Testované viry at 3X LoD	Interferující virus	Správné výsledky (n/3) při 1,4e5 RNA kopiích/ml
Flu A	Flu B	3/3
RSV A		3/3
RSV B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tabulka 12. Shrnutí studie konkurenční interference s RSV A ve vysoké koncentraci

Testované viry při 3X LoD	Interferující virus	Správné výsledky (n/3) při 4,6e6 RNA kopiích/ml
Flu A	RSV A	3/3
Flu B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tabulka 13. Shrnutí studie konkurenční interference s RSV B ve vysoké koncentraci

Testované viry při 3X LoD	Interferující virus	Správné výsledky (n/3) při 1,9e5 RNA kopiích/ml
Flu A	RSV B	3/3
Flu B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tabulka 14. Shrnutí studie konkurenční interference s SARS-CoV-2 ve vysoké koncentraci

Testované viry při 3X LoD	Interferující virus	Správné výsledky (n/3) při 1,9e4 RNA kopiích/ml
Flu A	SARS-CoV-2	3/3
Flu B		3/3
RSV A		3/3
RSV B		3/3

Studie ukázala, že chřipka A/Idaho/07/2018 v koncentracích nad 1,7e5 kopií RNA/ml inhibovala detekci chřipky B při 3násobné LoD a v koncentracích nad 1,7e6 kopií RNA/ml inhibovala detekci RSV A při 3násobné LoD (tabulka 10). U potenciálních koinfekcí testovaných ve studii nebyly při testovaných koncentracích pozorovány žádné další kompetitivní interference.

19.7 Potenciálně interferující látky

Látky, které by mohly být přítomny v nosohltanu (nebo zavedeny během odběru vzorků a manipulace) a potenciálně interferují s přesnou detekcí SARS-CoV-2, Flu A, Flu B a RSV byly hodnoceny vybraným přímým testováním pomocí Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus.

Potenciálně interferující látky v nosní pasáži a nosohltanu mohou mimo jiné zahrnovat: krev, nosní sekret nebo hlen a léky do nosu a krku používané ke zmírnění překrvení, suchosti nosu, podráždění nebo astmatu, a příznaků alergie, stejně jako antibiotika a antivirotika. Pozitivní a negativní vzorky byly připraveny v simulované matrici nazofaryngeálního výtěru (NPS)/nosního tamponu (NS). Negativní vzorky (N = 8) byly testovány v přítomnosti každé látky, aby se zjistil vliv na výkon kontroly zpracování vzorku (SPC). Pozitivní vzorky (N = 8) byly testovány na každou látku s viry v množství 3x vyšším, než je LoD stanovená pro každý kmen. Pozitivní vzorky testované přístrojem Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus zahrnovaly jeden kmen SARS-CoV-2, jeden kmen chřipky A H1N1, jeden kmen chřipky A H3N2, jeden kmen chřipky B a dva kmene RSV (RSV A a RSV B). Kontroly představovaly vzorky s viry v množství 3x vyšším než je LoD v simulované matrici NPS/NS neobsahující žádnou potenciálně interferující látku. Látky s účinnými látkami, které byly hodnoceny, jsou uvedeny v tabulce 15.

Tabulka 15. Testované potenciálně interferující látky

Název látky	Látka/Třída	Látka/Účinná složka
Albuterol Sulfát	Beta-adrenergní bronchodilatátor	Albuterol Sulfát (5mg/ml)
Anefrin	Nosní sprej	Oxymetazolin, 0,05%
BD Univerzální transportní médium	Transportní médium	BD Univerzální transportní médium
Copan 3U045N.PH (Cepheid Swab/M)	Transportní médium	Copan 3U045N.PH (Cepheid Swab/M)
Krev	Krev	Krev (Lidská)
Fluticasone Propionát Nosní sprej	Nosní kortikosteroid	Fluticasone Propionát
Menthol	Pastilky na hrdlo, orální anestetikum a analgetikum	Benzocaine, Menthol

Název látky	Látka/Třída	Látka/Účinná substance
Mucin	Mucin	Purifikovaný protein mucin (Hovězí nebo prasečí submaxilární žláza)
Mupirocin	Antibiotika, nosní mast	Mupirocin (20 mg/g=2%)
PHNY	Nosní kapky	Phenylephrine, 1%
Fyziologický roztok	Fyziologický nosní sprej	Chlorid sodný (0,65%)
Remel M4RT	Transportní médium	Remel M4RT
Remel M5	Transportní médium	Remel M5
Tamiflu	Anti-virové léčivo	Zanamivir
Tobramycin	Antibakteriální, systémové	Tobramycin
Zicam	Nosní gel	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum Sulfur (0,05%)
Zinek	Zinkový suplement	Glukonát zinku

Výsledky studie (tabulka 16) ukazují, že ve většině případů 8 z 8 replikátů vykázalo pozitivní výsledky pro každou kombinaci testovaného viru a látky a nebyla pozorována žádná interference. Když byl přípravek Zicam původně testován při 15 % w/v, byla pozorována interference při detekci chřipky B a RSV A. Když však byl přípravek Zicam testován při 7,5 % w/v, nebyla pozorována žádná interference.

**Tabulka 16. Průměrné hodnoty Ct pro Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus
Cíle testované v přítomnosti potenciálně interferujících látek**

Látka	Testovaná koncentrace	Počet správných výsledků/Počet testů					
		SARS-CoV-2/ USA-WA-1	Influenza A/Idaho/07/2018	H3N2 Flu A/ Hong Kong/ 45/2019	Flu B/ Washington /02/2019	RSV A/2/ Australia/61	RSV B/9320/ MA/77
Kontrolní simulovaná matrice NPS/ NS (bez látky)	100% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Anefrin	15% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Albuterol Sulfát	0,83 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
BD Univerzální Transportní Médium	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Krev	2% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Copan Swab M	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Fluticasone Propionát Nosní sprej	5 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Menthol	1,7 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Mucin	0,1% (w/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Mupirocin	10 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
PHNY	15% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8

Látka	Testovaná koncentrace	Počet správných výsledků/Počet testů					
		SARS-CoV-2/ USA-WA-1	Influenza A/Idaho/07/2018	H3N2 Flu A/ Hong Kong/ 45/2019	Flu B/ Washington /02/2019	RSV A/2/ Australia/61	RSV B/9320/ MA/77
Remel M4RT	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M5	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Fyziologický roztok 15% (v/v)		8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Tamiflu	7,5 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Tobramycin	4 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Zicam	15% (w/v)	8/8	8/8	8/8	5/8 ^a	7/8 ^b	8/8
Zinc	0,1 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8

^a U 15% (w/v) Zicamu byl pozorován statisticky významný rozdíl mezi kontrolní průměrnou Ct a testovanou průměrnou Ct. Testování bylo opakováno s 7,5% (w/v) Zicamem a nebyl pozorován žádný klinicky významný rozdíl mezi průměrnou hodnotou Ct u kontrolního a testovaného Flu B.

^b U 15% (w/v) Zicamu byl pozorován statisticky významný rozdíl mezi kontrolní průměrnou Ct a testovanou průměrnou Ct. Testování bylo opakováno s 7,5% (w/v) Zicamem a nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl mezi kontrolní průměrnou hodnotou Ct a testovanou průměrnou hodnotou Ct u RSV A.

19.8 Přenosová kontaminace

Byla provedena studie s cílem posoudit, zda jednorázová samostatná kazeta Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus zabraňuje přenosu vzorku a amplikonu testováním negativního vzorku bezprostředně po testování velmi pozitivního vzorku ve stejném modulu GeneXpert. Negativní vzorek použitý v této studii se skládal ze simulované matrice NPS/NS a pozitivní vzorek se skládal z vysoké koncentrace viru chřipky B a vysoké koncentrace viru SARS-CoV-2 (Flu B/Wisconsin/10/2016 o koncentraci 1,0e6 TCID50/ml a inaktivovaný SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 o koncentraci 1e4 kopií/ml) nasazených do negativní matrice NPS/NS. Negativní vzorek byl na začátku studie testován v modulu GeneXpert. Po počátečním testování negativního vzorku byl vysoce pozitivní vzorek zpracován ve stejném modulu GeneXpert a ihned poté následoval další negativní vzorek. To se opakovalo 20krát ve stejném modulu, což vedlo k získání 20 pozitivních a 21 negativních výsledků pro daný modul. Studie byla zopakována s použitím druhého modulu GeneXpert, celkem tedy 40 pozitivních a 42 negativních vzorků. Všechny 40 pozitivních vzorků bylo správně nahlášeno jako **SARS-CoV-2 POZITIVNÍ; Flu A NEGATIVNÍ; Flu B POZITIVNÍ; RSV NEGATIVNÍ**. Všechny 42 negativních vzorků bylo správně hlášeno jako **SARS-CoV-2 NEGATIVNÍ; Flu A NEGATIVNÍ; Flu B NEGATIVNÍ; RSV NEGATIVNÍ** pomocí testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. V této studii nebyla pozorována žádná kontaminace vzorku ani přenosu amplikonu.

19.9 Reprodukovanost

Reprodukovanost testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus byla stanovena na třech místech za použití devítičlenného panelu obsahujícího jeden negativní vzorek, čtyři nízké pozitivní (~1.5X LoD) a čtyři středně pozitivní (~3X LoD) vzorky. Negativní vzorek se skládal ze simulované matrice bez cílového mikroorganismu nebo cílové RNA. Pozitivní vzorky byly navrženy v simulované matici pomocí inaktivovaného NATrol SARS-CoV-2 (ZeptoMetrix), kultivovaných virů Influenza A/Idaho/07/2018, Influenza B/Wisconsin/10/2016, a RSV B/Wash/18537/62.

Testování bylo prováděno po dobu šesti (6) dnů, za použití tří (3) šarží kazet Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus na třech (3) zúčastněných místech, z nichž každý měl dva (2) operátory, aby bylo získáno celkem 144 pozorování na člena panelu (3 místa x 2 operátory x 3 šarže x 2 dny/ šarže x 2 běhy x 2 opakování = 144 pozorování na člena panelu). Výsledky studie jsou shrnuty v tabulce 17.

Tabulka 17. Souhrn výsledků reprodukovanosti - % Shoda

Vzorek	Místo 1			Místo 2			Místo 3			% Celková Shoda (95% CI)
	Op 1	Op 2	Site	Op 1	Op 2	Site	Op 1	Op 2	Site	
Negativní	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% (144/144) [97,4-100,0]
SARS-CoV-2 Low Pos	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% (144/144) [97,4-100,0]
SARS-CoV-2 Mod Pos	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% (144/144) [97,4-100,0]
Flu A Low Pos	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% (144/144) [97,4-100,0]
Flu A Mod Pos	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% (144/144) [97,4-100,0]
Flu B Low Pos	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	95.8% 23/24	95.8% 23/24	95.8% 46/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	98,6% (142/144) [95,1-99,6]
Flu B Mod Pos	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 23/23	95.8% 23/24	97.9% 46/47	99,3% (142/143) [96,1-99,9]
RSV Low Pos	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	95.8% 23/24	100% 24/24	97.9% 47/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	99,3% (143/144) [96,2-99,9]
RSV Mod Pos	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% (144/144) [97,4-100,0]

20 Literatura

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Accessed February 9, 2020.
2. bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). Accessed March 3, 2020.
3. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J Infect Dis.* 2006;194:S98-110.
4. Schweiger B, Zadow I, Heckler R, et al. Application of a fluorogenic PCR assay for typing and subtyping of influenza viruses in respiratory samples. *J Clin Micro.* 2000;38:1552-1558.
5. <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>. Accessed on May 19, 2016.
6. <http://www.cdc.gov/RSV/index.html>. Accessed on March 14, 2013.
7. Acero-Bedoya, S., Wozniak, P. S., Sánchez, P. J., Ramilo, O., & Mejias, A. (2019). Recent trends in RSV immunoprophylaxis: clinical implications for the infant. *American journal of perinatology*, 36(S 02), S63-S67.
8. Solomon, D. A., Sherman, A. C., & Kanjilal, S. (2020). Influenza in the COVID-19 Era. *Jama*, 324(13), 1342-1343.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
11. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
12. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

21 Sídla společnosti Cepheid

Sídlo společnosti

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telephone: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
www.cephid.com

Evropské ústředí

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telephone: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301
www.cephidinternational.com

22 Technická podpora

Před kontaktováním technické podpory společnosti Cepheid shromážděte následující informace:

- Název produktu
- Číslo šarže
- Sériové číslo přístroje
- Chybové zprávy (pokud existují)
- Verze softwaru a případně číslo servisní značky počítače

US
















Telephone: + 1 888 838 3222
Email: techsupport@cephid.com

France

Telephone: + 33 563 825 319
Email: support@cephideurope.com

Kontaktní informace pro všechny kanceláře technické podpory Cepheid jsou k dispozici na našem webu:
www.cephid.com/en_US/support/contact-us.

23 Symboly

Symbol	Význam
	Katalogové číslo
	Označení CE – Evropská shoda
	<i>In vitro</i> diagnostický zdravotnický prostředek
	Nepoužívejte znovu
	Číslo šarže
	Přečtěte si návod k použití
	Pozor
	Výrobce
	Země výroby
	Obsahuje dostatečné množství pro <i>n</i> testů
	Kontrola
	Datum expirace
	Omezení teploty
	Biologická rizika
	Pouze na lékařský předpis



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA
Phone: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Soleh
81470 Maurens-Scopont
France
Phone + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301



24 Historie revizí

Popis změn: 302-7085, Rev. A

Účel: První vydání návodu k použití